

## AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial

*Cryptogenic Acute Ischemic Stroke: Assessment of the Performance of a New Continuous Long-Term Monitoring System in the Detection of Atrial Fibrillation*

Rogério Ferreira Sampaio, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** Monitorização prolongada permite maior detecção de fibrilação atrial (FA) em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico criptogênico. Não há consenso sobre a duração ideal da monitorização ou o valor prognóstico da FA de curta duração.

**Objetivos:** Avaliar o desempenho de um novo sistema de monitorização ambulatorial (PoIP) com transmissão por telefonia celular, comparado ao Holter 24 horas, e a ocorrência de arritmias comparando pacientes com e sem AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT).

**Métodos:** Pacientes consecutivos com e sem AVC/AIT, sem FA, foram pareados pelo escore de propensão. Foi utilizado Holter 24 horas e o PoIP por 7 dias.

**Resultados:** Selecionamos 52 de 84 pacientes (26 com AVC/AIT agudo e 26 controles). O tempo de conexão foi de  $156,5 \pm 22,5$  horas e o de gravação no servidor foi de  $148,8 \pm 20,8$  horas, com perdas de 6,8 e 11,4%, respectivamente. Houve maior tempo de conexão nos pacientes ambulatoriais ( $164,3 \pm 15,8$  h) que nos hospitalizados ( $148,8 \pm 25,6$ h) ( $p = 0,02$ ) com tempo de gravação semelhante ( $153,7 \pm 16,9$  e  $143 \pm 23,3$  h). Detectamos FA pelo Holter em 1 paciente com AVC e pela monitorização prolongada em 7 (1 controle e 6 AVC). Não houve diferença na incidência de outras arritmias entre os grupos.

**Conclusões:** Holter e PoIP tiveram desempenho equivalente nas primeiras 24 horas. O menor tempo de monitorização nos pacientes hospitalizados ocorreu por sinal de baixa intensidade. Perda de dados (4,5%) ocorreu por discrepância entre protocolos de transmissão (2,5G) e recepção pelas antenas (3G). A incidência de arritmias não diferiu entre os grupos AVC/AIT e controle. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):122-131)

**Palavras-chave:** Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Eletrocardiografia Ambulatorial; Telefone Celular; Ataque Isquêmico Transitório.

### Abstract

**Background:** Long-term monitoring has been advocated to enhance the detection of atrial fibrillation (AF) in patients with stroke.

**Objective:** To evaluate the performance of a new ambulatory monitoring system with mobile data transmission (PoIP) compared with 24-hour Holter. We also aimed to evaluate the incidence of arrhythmias in patients with and without stroke or transient ischemic attack.

**Methods:** Consecutive patients with and without stroke or TIA, without AF, were matched by propensity score. Participants underwent 24-hour Holter and 7-day PoIP monitoring.

**Results:** We selected 52 of 84 patients (26 with stroke or TIA and 26 controls). Connection and recording times were  $156.5 \pm 22.5$  and  $148.8 \pm 20.8$  hours, with a signal loss of 6,8% and 11,4%, respectively. Connection time was longer in ambulatory ( $164.3 \pm 15.8$  h) than in hospitalized patients ( $148.8 \pm 25.6$  h) ( $p = 0.02$ ), while recording time did not differ between them ( $153.7 \pm 16.9$  and  $143.0 \pm 23.3$  h). AF episodes were detected in 1 patient with stroke by Holter, and in 7 individuals (1 control and 6 strokes) by PoIP. There was no difference in the incidence of arrhythmias between the groups.

**Conclusions:** Holter and PoIP performed equally well in the first 24 hours. Data transmission loss (4.5%) occurred by a mismatch between signal transmission (2.5G) and signal reception (3G) protocols in cell phone towers (3G). The incidence of arrhythmias was not different between stroke/TIA and control groups. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):122-131)

**Keywords:** Atrial Fibrillation; Stroke; Electrocardiography, Ambulatory; Cell Phone; Ischemic Attack, Transient.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eduardo Back Sternick •

Alameda do Morro, 85 Condomínio Olympus, Torre 4, Apto 1900, Vila da Serra, CEP 34006-083, Vila da Serra, Nova Lima, MG – Brasil.

E-mail: [eduardosternick@gmail.com](mailto:eduardosternick@gmail.com), [eduardo.sternick@cienciasmedicasmg.edu.br](mailto:eduardo.sternick@cienciasmedicasmg.edu.br)

Artigo recebido em 16/06/2017, revisado em 23/01/2018, aceito em 11/04/2018.

DOI: 10.5935/abc.20180112

## Introdução

A Fibrilação Atrial (FA) é o fator preditivo mais importante de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVC).<sup>1</sup> Vários estudos sugerem que curtas salvas de taquicardia atrial (TA) ou extrassístoles supraventriculares (ESSV) frequentes podem traduzir um estágio inicial de remodelamento do átrio esquerdo e seriam preditores de FA e risco aumentado de AVC.<sup>2-4</sup> O risco de AVC independe do modo de apresentação da FA e estudos recentes mostram que até 30% deles tem a arritmia diagnosticada antes, durante ou após o evento isquêmico inicial.<sup>5</sup>

O diagnóstico de FA requer sua documentação, e a detecção da FA paroxística pode representar um desafio.<sup>6</sup> Por convenção, o diagnóstico de FA demanda uma duração mínima de 30 segundos.<sup>7</sup> Existe controvérsia sobre o valor prognóstico da FA de curta duração e alguns autores sugerem que sua ocorrência pode não ser uma condição benigna.<sup>8</sup> A detecção de FA paroxística tem sido realizada por diferentes técnicas de monitorização, e a importância de sua detecção precoce deve-se ao fato de que o pronto início de anticoagulação diminui significativamente o risco da recorrência do AVC em até 40%.<sup>8-10</sup> A *American Heart Association* e a *Stroke Association* recomendam o uso de monitorização eletrocardiográfica prolongada por 30 dias para diagnóstico de FA pós-AVC criptogênico (classe IIa; nível de evidência C). Evidências adicionais são necessárias para apoiar essa recomendação, bem como para estabelecer o papel dos episódios de curta duração.<sup>11,12</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho de um novo sistema de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, utilizando transmissão por telefonia celular no diagnóstico de FA na fase aguda do AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT), comparado com Holter nas primeiras 24 horas, e avaliar a incidência e o tipo de arritmias supraventriculares detectadas em pacientes com e sem AVC/AIT na fase aguda.<sup>13</sup>

## Métodos

**Amostra:** Foram selecionados pacientes com diagnóstico de AVC/AIT recentes (menos de 15 dias da ocorrência), com base em achados clínicos e de imagens. A classificação do AVC (em criptogênico ou não) foi realizada usando-se o sistema de classificação proposto pelo *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).<sup>14</sup> Pacientes ambulatoriais sem diagnóstico de AVC/AIT, mas com fatores de risco para estes eventos (grupo controle), ambos com eletrocardiograma ECG em ritmo sinusal e sem história pregressa de FA ou flutter atrial (FLA).

Os critérios de exclusão foram pacientes com história clínica de FA/FLA ou ECG na internação com FA/FLA, pacientes com AVC hemorrágico, idade inferior a 18 anos, residentes em área sem cobertura de telefonia celular, pacientes com indicação de internação em centros de tratamento intensivo devido à gravidade do quadro e maior dificuldade de manuseio, pacientes com sequela de lesão neurológica prévia ou portadores de déficit cognitivo importante que prejudicasse a compreensão das instruções relativas ao uso dos aparelhos na ausência de responsáveis pelos mesmos. Os pacientes com suspeita de AVC/AIT foram atendidos em dois hospitais de médio porte, da rede pública da cidade de

Curvelo, Minas Gerais, Brasil, entre agosto de 2016 e abril de 2017. Os pacientes do grupo controle foram selecionados durante atendimento ambulatorial. O seguimento e conduta terapêutica foram deixados a critério dos médicos assistentes. Todos os participantes ou seus representantes legais foram convidados a participar do estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José/FELUMA e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

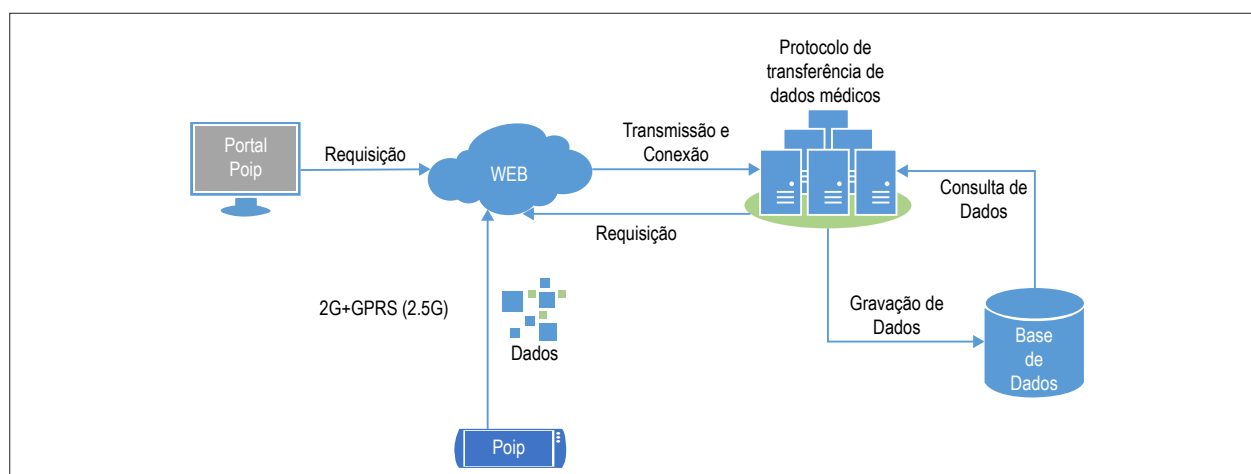
**Instrumentos de medida:** o diagnóstico de AVC/AIT foi confirmado por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), realizados por radiologistas experientes em tomógrafos *Siemens Somatom Spirit* ou *Toshiba Asteion4*, e RM *GE Optima 360* de 1,5 teslas e classificados segundo os critérios de etiologias presumidas pelo TOAST.<sup>14</sup>

**Dados demográficos e exames clínicos:** Foram coletadas idade, sexo, cor, local de residência, anamnese, história pregressa de doenças e familiar, peso, altura, fatores de risco cardíaco tradicionais, e escores CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e realizados exames cardiológico e neurológico.

**Exames complementares:** ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico, *Doppler* de artérias carótidas e vertebrais, raio-X de tórax em projeção posterior-anterior (PA) e de perfil, análise laboratoriais incluindo hemograma, ureia, creatinina, glicose, transaminases, GGT, potássio, sódio, TSH, T4 livre, colesterol total e fracionado, triglicérides, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP).

**Monitorização do ritmo:** Após diagnóstico clínico de AVC isquêmico criptogênico ou AIT e sua notificação, os pacientes eram monitorizados ainda na primeira semana de evolução, com o Holter por 24h usando gravadores digitais de três canais – *DMS 300-8* e *DMS 300-9* e analisados pelo software da *DMS CardioScan II* (*DM Software Inc. Steline, NV, EUA*) e concomitantemente com o Polícardiografo IP® (PolIP) (eMaster, Belo Horizonte, MG).

**Monitorização com o PolIP:** Os monitores do PolIP coletam e transmitem os dados, de forma autônoma e em tempo real, pela conexão *General Packet Radio Services/Enhanced Data Rates for GSM Evolution* (GPRS/EDGE); os dados em seguida são armazenados em nuvem. Em todos os pacientes foi usado a operadora de telefonia celular móvel Vivo, para transmissão de dados para o portal PolIP na web, e analisados usando o navegador *Mozilla Firefox*. O Portal de Exames é um aplicativo que permite gerenciar os aparelhos PolIP e exames realizados por meio de credenciais de acesso individualizadas (Figura 1). Foram utilizados seis eletrodos numa configuração que permitia monitorização das derivações do plano frontal além de V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>. Os pacientes e familiares foram orientados e treinados quanto ao modo de monitorização, qualidade do sinal de transmissão, carga da bateria e quanto à forma de recarregar a bateria de íon lítio (4h a cada 12h). Foram aconselhados a manter a monitorização durante os períodos em que a bateria era recarregada. A monitorização foi rigorosamente acompanhada via internet pela equipe responsável pela mesma, para determinar se o paciente estava em uso correto do aparelho, certificar a qualidade do contato com os eletrodos e se necessário informar aos mesmos, familiares ou cuidadores dos pacientes da conformidade do sistema e qualidade dos dados transmitidos.



**Figura 1** – Diagrama conceitual do PoIP - Como pode ser visualizado no diagrama acima, o PoIP trabalha com o conceito de transmissão em tempo real dos dados adquiridos do dispositivo pela tecnologia EDGE. A transmissão dos dados sem fio é realizada pelo protocolo padrão para acesso à internet em dispositivos móveis, em sua versão GPRS-EDGE – Generic Packet Radio Service, comumente chamada de 2,5G.

**Procedimentos:** A cada participante foi entregue um pacote de eletrodos e um folheto com desenho de um tórax, indicando as posições e cores dos eletrodos para a troca dos mesmos. Todas as análises dos registros eletrocardiográficos foram realizadas por um único pesquisador (RSF), cardiologista com experiência em eletrocardiografia ambulatorial e todos os traçados interpretados como FA ou TA foram revistos por um segundo pesquisador (EBS), eletrofisiologista cardíaco.

Para análise do PoIP, o exame do paciente monitorizado foi acessado, via internet para verificar a ocorrência de FA/FLA a cada 12 horas ou sempre que o botão de eventos do monitor fosse acionado pelo paciente ou cuidador. A cada período de 24 horas, os dados transmitidos pelo PoIP eram exportados e revisados *off-line* e a análise quantitativa das arritmias registradas. Nessa análise consideramos: número de ESSV isoladas e em pares, número de taquicardias atriais não sustentadas (TA) acima de 3 complexos atriais prematuros consecutivos e com duração menor de 30 segundos, TA sustentada maior que 30 segundos e número de episódios de FA maiores e menores que 30 segundos.

**Análise estatística:** As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais e as numéricas por média  $\pm$  desvio-padrão (DP). A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de independência. Para a comparação de dois grupos entre amostras independentes utilizou-se o teste de Wilcoxon Mann-Whitney ou t-Student, quando adequados. As análises foram realizadas no programa gratuito R versão 3.3.2 ao nível de 5% de confiança. A coorte inicial era composta de 58 pacientes com AVC/AIT agudo e 26 controles. Para selecionar pacientes com características semelhantes nos grupos de interesse foi utilizado o pareamento por escore de propensão (EP). Um modelo logístico foi construído para estimar a probabilidade de pertencer ao grupo AVC/AIT, considerando as variáveis preditoras: sexo, idade e CHADS<sub>2</sub> corrigida pela subtração de dois pontos nos pacientes que tiveram AVC/AIT. O EP permitiu a seleção de 26 pacientes entre os AVC/AIT

pareados com os controles pelas probabilidades obtidas no modelo logístico, de modo que a coorte de análise passou a ter 52 pacientes (26 AVC/AIT e 26 controles) (Figura 2). O poder da amostra para se testar a diferença encontrada entre os tempos de gravação no primeiro dia do Holter e do PoIP ( $23,7 \pm 1$  e  $20 \pm 3,2$  h, respectivamente) foi superior a 80%.

## Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 52 pacientes, divididos igualmente entre os grupos AVC/AIT e controles (Figura 2). Pouco mais da metade dos pacientes era do sexo masculino (51,9%), a média de idade foi  $70,7 \pm 10,5$  anos, sendo que 73,1% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. O valor médio do IMC foi  $25,5 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>, 21,2% dos pacientes eram fumantes e 19,2% etilistas. O escore CHADS<sub>2</sub> corrigido médio foi  $1,8 \pm 0,8$ , e para o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $3,3 \pm 1,2$ .

Em relação à comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (84,6%) e diabetes mellitus (51,9%). Em relação aos controles, os pacientes com AVC apresentaram maiores proporções de tabagistas ( $p = 0,03$ ), entre os pacientes com 65 anos ou mais ( $p = 0,04$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação às demais características (Tabela 1).

## Exames complementares

**Ecocardiograma:** a única diferença estatística observada entre os grupos foram menores valores da fração de ejeção ( $p = 0,04$ ) no grupo AVC/AIT, embora dentro da faixa de normalidade. **Análises Clínicas:** houve diferença estatística entre os grupos apenas em relação aos níveis de T4 livre ( $p = 0,03$ ), maiores no grupo AVC/AIT, dentro da faixa da normalidade. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às demais características (Tabela 1).

## Análise da transmissão de dados

O tempo médio de gravação em horas foi de  $23,5 \pm 0,6$  horas via Holter e  $148,8 \pm 20,8$  horas via PoIP, sem diferença estatística entre os grupos de análise, apesar da maior perda

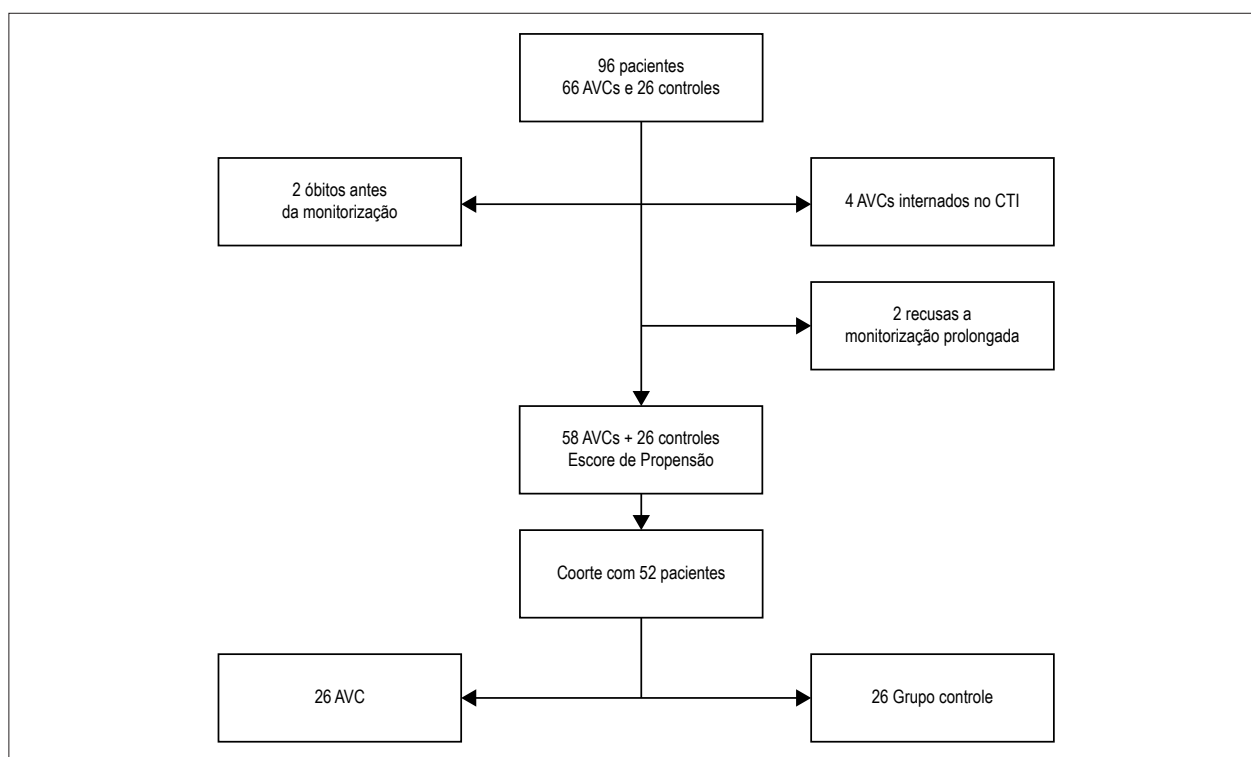


Figura 2 – Fluxograma mostrando a composição da amostra selecionada.

por artefactos nos controles do PoIP. As perdas de sinal com o sistema PoIP atingiram 6,8% em perdas com conexão e 11,4% em perdas na gravação do sinal no servidor (Tabela 2).

Nas primeiras 24 horas observou-se maior tempo de gravação via Holter com o tempo médio de gravação efetiva pelo PoIP de  $19,2 \pm 3,4$  horas e do Holter  $23,5 \pm 0,6$  horas ( $p < 0,001$ ).

Os pacientes do grupo AVC/AIT iniciaram a monitorização por PoIP após  $5,4 \pm 2,7$  dias do AVC/AIT em regime de internação hospitalar e apresentaram menor tempo de conexão ( $p = 0,02$ ) e menor tempo de gravação via PoIP (Tabela 2).

### Arritmias observadas

FA foi detectada em 1 paciente com o Holter e em 6 pacientes pelo PoIP no grupo AVC/AIT, e enquanto que somente um episódio de FA foi detectado no grupo controle pelo PoIP. Em relação às outras arritmias supraventriculares foram identificados via Holter mais casos de TA não sustentada e de TA ou ESSV frequentes em pacientes com 65 anos ou mais no grupo AVC/AIT (p-valores 0,04 e 0,04, respectivamente). A discriminação entre o diagnóstico de TA e FA não sustentada em 2 casos demandou revisão pelos examinadores RFS e EBS. Ressalta-se, no entanto, que esses pacientes que tiveram FA apresentaram também TA, e mesmo que tenha havido algum equívoco na interpretação de algum traçado, isso não impactaria no resultado em função da superposição dos dois diagnósticos nos mesmos pacientes.

A partir da monitorização por PoIP, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de análise em relação às taquicardias (Tabela 4), e todos os pacientes que tiveram FA apresentaram também TA.

Na comparação dos achados das monitorizações via Holter e via PoIP (Tabela 5): foram observadas proporções maiores de TA via PoIP no grupo AVC/AIT ( $p = 0,004$ ) e controles ( $p = 0,02$ ), e proporções maiores de TA ou ESSV frequentes no grupo AVC/AIT ( $p = 0,01$ ) e controles ( $p = 0,02$ ) no tempo total de monitorização, mas sem diferença entre os grupos nas primeiras 24hs.

### Discussão

No presente estudo, que incluiu 52 pacientes com mais de 59 anos, foi realizada monitorização prolongada do ritmo nos 26 pacientes com eventos cerebrovasculares agudos, iniciada em apenas 5 dias (média) após o evento. Os principais achados foram alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, algumas dificuldades relacionadas à conexão e gravação dos sinais transmitidos pelo PoIP, e um perfil semelhante de arritmias cardíacas detectadas entre os grupos estudados.

As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial (84,6%) e diabetes mellitus (51,9%), com igual distribuição entre os grupos estudados. Esse era um resultado esperado, pois essas variáveis foram utilizadas no modelo do escore de propensão, e ambas comorbidades estão contempladas nos escores CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Embora esses escores forneçam uma heurística simples para prever o risco individual de AVC isquêmico, o risco assim calculado representa parte do risco total (concordância estatística de 0,5). Em outras palavras, nem todos os pacientes com CHADS<sub>2</sub> igual a 0 ou 1 tem baixo risco e uma decisão clínica por não anticoagular um paciente, baseada apenas nesse escore, pode ser equivocada. O escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  foi um avanço na direção de se obter maior especificidade, mas ainda subavalia risco.<sup>15</sup>

Tabela 1 – Características dos pacientes da amostra segundo os grupos de avaliação

| Variáveis  | Amostra (n = 52) | AVC/AIT (n = 26) | Controles (n = 26) | Valor de p         |
|--|------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Dados clínicos</b>                            |                  |                  |                    |                    |
| Sexo Masculino                                   | 27 (51,9%)       | 14 (53,8%)       | 13 (50%)           | 1,000 <sup>Q</sup> |
| Idade (anos)                                     | 70,7 ± 10,5      | 70,9 ± 11,4      | 70,6 ± 9,7         | 0,917 <sup>T</sup> |
| ≥ 65 anos  | 38 (73,1%)       | 20 (76,9%)       | 18 (69,2%)         | 0,755 <sup>Q</sup> |
| Cor branca                                       | 40 (76,9%)       | 17 (65,4%)       | 23 (88,5%)         | 0,100 <sup>F</sup> |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                         | 25,5 ± 5,6       | 25,6 ± 4,2       | 25,4 ± 6,9         | 0,498 <sup>W</sup> |
| > 30 kg/m <sup>2</sup>                           | 11 (21,2%)       | 3 (11,5%)        | 8 (30,8%)          | 0,173 <sup>F</sup> |
| Tabagismo  | 11 (21,2%)       | 9 (34,6%)        | 2 (7,7%)           | 0,038 <sup>F</sup> |
| < 65 anos  | 3 (21,4%)        | 2 (33,3%)        | 1 (12,5%)          | 0,539 <sup>F</sup> |
| ≥ 65 anos  | 8 (21,1%)        | 7 (35%)          | 1 (5,6%)           | 0,045 <sup>F</sup> |
| Etilismo   | 10 (19,2%)       | 7 (26,9%)        | 3 (11,5%)          | 0,291 <sup>F</sup> |
| CHADS <sub>2</sub> corrigido                     | 1,8 ± 0,9        | 1,8 ± 1          | 1,9 ± 0,8          | 0,831 <sup>W</sup> |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc corrigido | 3,3 ± 1,2        | 3,3 ± 1,3        | 3,3 ± 1,2          | 0,598 <sup>W</sup> |
| <b>Comorbidades</b>                              |                  |                  |                    |                    |
| Hipertensão arterial                             | 44 (84,6%)       | 23 (88,5%)       | 21 (80,8%)         | 0,703 <sup>F</sup> |
| Diabetes mellitus                                | 27 (51,9%)       | 13 (50%)         | 14 (53,8%)         | 1,000 <sup>F</sup> |
| AVC prévio <sup>2</sup>                          | 6 (11,5%)        | 6 (23,1%)        | -                  |                    |
| AIT prévio <sup>2</sup>                          | 6 (11,5%)        | 6 (23,1%)        | -                  |                    |
| Insuficiência coronária                          | 5 (9,6%)         | 2 (7,7%)         | 3 (11,5%)          | 1,000 <sup>F</sup> |
| ICC  | 5 (9,6%)         | 3 (11,5%)        | 2 (7,7%)           | 1,000 <sup>F</sup> |
| Insuficiência renal                              | 2 (3,8%)         | 2 (7,7%)         | -                  |                    |
| <b>Ecocardiograma</b>                            |                  |                  |                    |                    |
| Aorta (mm)                                       | 32,6 ± 3,9       | 33,6 ± 4,3       | 31,6 ± 3,3         | 0,079 <sup>T</sup> |
| Átrio esquerdo (mm)                              | 36,9 ± 4,5       | 36,3 ± 4         | 37,6 ± 4,9         | 0,296 <sup>T</sup> |
| Fração de ejeção (%)                             | 63,6 ± 10,3      | 61 ± 11,3        | 66 ± 8,9           | 0,049 <sup>W</sup> |
| Septo interventricular (mm)                      | 10,3 ± 1,4       | 10,7 ± 1,4       | 10 ± 1,3           | 0,086 <sup>W</sup> |
| Parede posterior do VE (mm)                      | 9,9 ± 1,3        | 10,1 ± 1,4       | 9,8 ± 1,3          | 0,356 <sup>W</sup> |
| <b>Dados laboratoriais</b>                       |                  |                  |                    |                    |
| Glicose (mg/dl)                                  | 113 ± 57,5       | 125,5 ± 76,6     | 100,5 ± 23,5       | 0,098 <sup>W</sup> |
| Hemoglobina glicada (%)                          | 6,1 ± 0,7        | 6,1 ± 0,8        | 6,1 ± 0,7          | 0,848 <sup>T</sup> |
| Creatinina (mg/dl)                               | 1,01 ± 0,38      | 1,06 ± 0,44      | 0,96 ± 0,31        | 0,614 <sup>W</sup> |
| HDL (mg/dl)                                      | 53,1 ± 15,7      | 48,8 ± 11,8      | 57,1 ± 18,1        | 0,059 <sup>T</sup> |
| LDL (mg/dl)                                      | 87,2 ± 30,8      | 91,1 ± 33,8      | 83,3 ± 27,7        | 0,376 <sup>T</sup> |
| Triglicerídios (mg/dl)                           | 142,8 ± 96,3     | 112,4 ± 42,9     | 171,9 ± 122,4      | 0,060 <sup>W</sup> |
| TSH (nU/L)                                       | 3 ± 3,21         | 2,70 ± 2,39      | 3,22 ± 3,82        | 0,459 <sup>W</sup> |
| T4 livre (ng/dl)                                 | 1,03 ± 0,23      | 1,10 ± 0,25      | 0,96 ± 0,20        | 0,038 <sup>T</sup> |

As variáveis numéricas foram apresentadas como média ± DP; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, AIT: Ataque isquêmico transitório; <sup>1</sup>CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc corrigidos representam a subtração de dois pontos nos escores originais no grupo AVC; <sup>2</sup>AVC e AIT prévios foram observados somente no grupo AVC (critério de exclusão para controles). <sup>F</sup>teste exato de Fisher, <sup>Q</sup>qui-quadrado de independência, e <sup>W</sup>teste de Wilcoxon Mann-Whitney e <sup>T</sup>t-Student para amostras independentes.

Tabela 2 – Tempo de monitorização (horas) segundo grupos de avaliação

| Variáveis                | Amostra (n = 52) | AVC/AIT (n = 26) | Controles (n = 26) | Valor de p |
|--------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------|
| <b>Holter</b>            |                  |                  |                    |            |
| Tempo de gravação        | 23,5 ± 0,6       | 23,4 ± 0,8       | 23,5 ± 0,4         | 0,948      |
| Perda (artefatos)        | 0,6 ± 1,4        | 0,6 ± 1,7        | 0,6 ± 1            | 0,162      |
| <b>PolP</b>              |                  |                  |                    |            |
| Tempo de conexão         | 156,5 ± 22,5     | 148,8 ± 25,6     | 164,3 ± 15,8       | 0,024      |
| Tempo de gravação 1º dia | 19,2 ± 3,4       | 19,1 ± 2,5       | 19,2 ± 4,2         | 0,514      |
| Tempo de gravação        | 148,8 ± 20,8     | 143,9 ± 23,3     | 153,7 ± 16,9       | 0,080      |
| Perda (artefatos)        | 50,9 ± 26,2      | 45,6 ± 26,3      | 56,1 ± 25,5        | 0,081      |

Teste de Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes; monitorização máxima planejada via Holter era de 1 dia (24 horas), e via PolP de 7 dias (168 horas); comparação tempos de gravação Holter e PolP (1º dia):  $p < 0,001^{**}$

Tabela 3 – Achados de monitorização via Holter segundo os grupos de avaliação

| Variáveis                                    | AVC/AIT (n = 26)  | Controles (n = 26) | Valor de p <sup>F</sup> |
|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
| <b>Fibrilação atrial (&lt; 30 segundos)</b>  | <b>1 (3,8%)</b>   | -                  | -                       |
| <b>Taquicardia atrial</b>                    | <b>16 (61,5%)</b> | <b>9 (34,6%)</b>   | <b>0,095</b>            |
| < 65 anos                                    | 1 (16,7%)         | 2 (25%)            | 1,000                   |
| ≥ 65 anos                                    | 15 (75%)          | 7 (38,9%)          | 0,047                   |
| <b>ESSV frequentes*</b>                      |                   |                    |                         |
| < 65 anos                                    | 5 (19,2%)         | 3 (11,5%)          | 0,703                   |
| ≥ 65 anos                                    | 5 (25%)           | 3 (16,7%)          | 0,697                   |
| <b>Taquicardia atrial ou ESSV frequentes</b> | <b>17 (65,4%)</b> | <b>10 (38,5%)</b>  | <b>0,095</b>            |
| < 65 anos                                    | 1 (16,7%)         | 2 (25%)            | 1,000                   |
| ≥ 65 anos                                    | 16 (80%)          | 8 (44,4%)          | 0,042                   |
| <b>Taquicardia ventricular</b>               | <b>6 (23,1%)</b>  | <b>5 (19,2%)</b>   | <b>1,000</b>            |
| < 65 anos                                    | -                 | 1 (12,5%)          | -                       |
| ≥ 65 anos                                    | 6 (30%)           | 4 (22,2%)          | 0,719                   |
| <b>ESSV frequentes</b>                       | <b>6 (23,1%)</b>  | <b>7 (26,9%)</b>   | <b>1,000</b>            |
| < 65 anos                                    | -                 | 1 (12,5%)          | -                       |
| ≥ 65 anos                                    | 6 (30%)           | 6 (33,3%)          | 1,000                   |

ESSV: extrassístoles supraventriculares; \*no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; <sup>F</sup>teste exato de Fisher.

Por esse motivo, observamos com particular interesse uma maior prevalência de tabagismo no grupo de pacientes com AVC/AIT ( $p = 0,038$ ), principalmente em pacientes acima de 65 anos ( $p = 0,045$ ). Metanálise recente mostrou que o tabagismo está associado a um modesto aumento do risco de FA, e a eliminação do hábito de fumar parece reduzir, mas não elimina totalmente o risco a ele associado.<sup>16-18</sup> Entretanto, quando se adiciona o tabagismo ao escore, não resulta melhora na predição do risco de AVC/AIT.<sup>19</sup>

### Monitorização por telefonia celular

Embora a performance dos sistemas de monitorização por Holter e por PolP tenha sido equivalente nas primeiras 24 horas, detectamos problemas na conexão e transmissão

do sinal pelo PolP. Observou-se perda de conexão com a operadora, que representou 6,8% do tempo, menor tempo de gravação no servidor e menor perda por artefatos (Tabela 2). A perda de conectividade foi maior nos pacientes hospitalizados (com AVC) ( $p = 0,024$ ). Para entender melhor esse dado, realizamos uma aferição do sinal da operadora com o software Network Monitor® nas dependências da enfermaria utilizadas. Observamos grande variação da intensidade do sinal dependendo do local. Medidas na entrada, no centro e na saída da enfermaria mostraram velocidades de 1,6, 12,3 e 0,3 Mbs com intensidades do sinal em 60, 70 e 20%. Esta grande variação de intensidade do sinal e velocidade de conexão relacionada à área física do Hospital explicam maiores perdas nos pacientes ali internados, problemas menos prováveis de ocorrerem em pacientes ambulatoriais.

Tabela 4 – Achados de monitorização via POIP segundo os grupos de avaliação

| Variáveis                                      | AVC/AIT (n = 26)  | Controles (n = 26) | Valor de p <sup>F</sup> |
|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
| <b>Fibrilação atrial (&lt; 30seg)*</b>         | <b>6 (23,1%)</b>  | <b>1 (3,8%)</b>    | <b>0,099</b>            |
| Primeiras 24h                                  | 2 (7,7%)          | 1 (3,8%)           | 1,000                   |
| <b>Taquicardia atrial</b>                      | <b>22 (84,6%)</b> | <b>18 (69,2%)</b>  | <b>0,324</b>            |
| < 65 anos                                      | 4 (66,7%)         | 5 (62,5%)          | 1,000                   |
| ≥ 65 anos                                      | 18 (90%)          | 13 (72,2%)         | 0,222                   |
| Primeiras 24h                                  | 12 (46,2%)        | 14 (53,8%)         | 0,782                   |
| <b>ESSV frequentes**</b>                       | <b>4 (15,4%)</b>  | <b>6 (23,1%)</b>   | <b>0,727</b>            |
| < 65 anos                                      | -                 | 1 (12,5%)          | -                       |
| ≥ 65 anos                                      | 4 (20%)           | 5 (27,8%)          | 0,709                   |
| Primeiras 24h                                  | 2 (7,7%)          | 6 (23,1%)          | 0,249                   |
| <b>Taquicardia atrial ou ESSV frequentes</b>   | <b>22 (84,6%)</b> | <b>19 (73,1%)</b>  | <b>0,499</b>            |
| < 65 anos                                      | 4 (66,7%)         | 5 (62,5%)          | 1,000                   |
| ≥ 65 anos                                      | 18 (90%)          | 14 (77,8%)         | 0,395                   |
| Primeiras 24h                                  | 12 (46,2%)        | 14 (53,8%)         | 0,782                   |
| <b>Taquicardia ventricular</b>                 | <b>7 (26,9%)</b>  | <b>7 (26,9%)</b>   | <b>1,000</b>            |
| < 65 anos                                      | -                 | 2 (25%)            | -                       |
| ≥ 65 anos                                      | 7 (35%)           | 5 (27,8%)          | 0,734                   |
| Primeiras 24h                                  | 3 (11,5%)         | 4 (15,4%)          | 1,000                   |
| <b>Extrassístoles ventriculares frequentes</b> | <b>8 (30,8%)</b>  | <b>7 (26,9%)</b>   | <b>1,000</b>            |
| < 65 anos                                      | 1 (16,7%)         | 1 (12,5%)          | 1,000                   |
| ≥ 65 anos                                      | 7 (35%)           | 6 (33,3%)          | 1,000                   |
| Primeiras 24h                                  | 6 (23,1%)         | 6 (23,1%)          | 1,000                   |

ESSV: extrassístoles supraventriculares; \* todos os casos identificados em pacientes com 65 anos ou mais; \*\*no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; <sup>F</sup>teste exato de Fisher.

As perdas de transmissão, mesmo com o PoIP adequadamente conectado à operadora, podem ocorrer por instabilidades da rede de telefonia móvel. Durante esse período o PoIP continua conectado à operadora e, quando a rede se estabiliza, a transmissão volta a ocorrer (Figura 3). Apesar de essas instabilidades serem em geral de curta duração, neste estudo essas perdas equivaleram a 11,4% do tempo monitorizado, aproximadamente 19 horas por paciente por semana (Tabela 2). Foi identificado que após reparos efetuados pelas operadoras em torres e antenas de transmissão danificadas, o protocolo de recepção era atualizado para 3G o que dificulta a recepção de sinal transmitido em 2,5G (GPRS, *General Packet Radio Service*). A atualização do PoIP para tecnologia 3 ou 4G deverá solucionar esse problema além de reduzir muito o gasto energético com a transmissão dos pacotes de dados, otimizando a duração da bateria recarregável, reduzindo o tempo gasto com a recarga e melhorando a performance da monitorização.

Houve maior perda de dados por artefatos na monitorização pelo PoIP no grupo controle, o que pode ser justificada pela livre movimentação dos pacientes em regime ambulatorial.

#### Arritmias registradas no PoIP (primeiras 24 hs) comparado ao Holter de 24 hs

Nas primeiras 24 horas, não houve diferença nas arritmias observadas (TA, ESSV, ESSV+TA). A despeito de um maior período de monitorização pelo Holter, o PoIP registrou todas as salvas de TA e os 3 episódios de fibrilação atrial (2 no grupo AVC e 1 no grupo controle).

#### Holter de 24 hs comparado à monitorização prolongada

Na comparação dos achados das monitorizações via Holter e via PoIP foram observadas proporções maiores de TA e de ESSV frequentes na monitorização pelo PoIP tanto no grupo AVC/AIT quanto no grupo controle, esperado pelo maior tempo de monitorização.

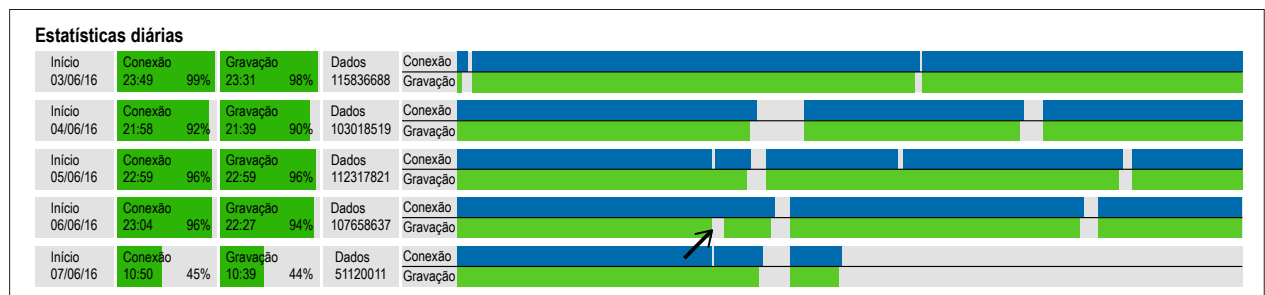
#### Arritmias registradas no grupo AVC comparado com um grupo controle

Não foi observada diferença significativa na ocorrência de TA ou fibrilação atrial não sustentada, comparando pacientes com AVC criptogênico e um grupo controle pareado por sexo,

**Tabela 5 – Comparações entre os achados de monitorização via Holter e POIP**

| Variáveis                                      | Holter            | POIP              | Valor de p <sup>F</sup> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Fibrilação atrial (&lt; 30seg)</b>          | <b>1 (1,9%)</b>   | <b>7 (13,5%)</b>  | <b>0,060</b>            |
| AVC/AIT  | 1 (3,8%)          | 6 (23,1%)         | 0,099                   |
| Controles                                      | -                 | 1 (3,8%)          | -                       |
| Primeiras 24h                                  | 1 (1,9%)          | 3 (5,7%)          | 0,618                   |
| <b>Taquicardia atrial (TA)</b>                 | <b>25 (48,1%)</b> | <b>40 (76,9%)</b> | <b>0,004</b>            |
| AVC/AIT  | 16 (61,5%)        | 22 (84,6%)        | 0,116                   |
| Controles                                      | 9 (34,6%)         | 18 (69,2%)        | 0,025                   |
| Primeiras 24h                                  | 25 (48,1%)        | 26 (50%)          | 1,000                   |
| <b>ESSV frequentes*</b>                        | <b>8 (15,4%)</b>  | <b>10 (19,2%)</b> | <b>0,796</b>            |
| AVC/AIT  | 5 (19,2%)         | 4 (15,4%)         | 1,000                   |
| Controles                                      | 3 (11,5%)         | 6 (23,1%)         | 0,465                   |
| Primeiras 24h                                  | 8 (15,4%)         | 8 (15,4%)         | 1,000                   |
| <b>TA ou ESSV frequentes</b>                   | <b>27 (51,9%)</b> | <b>41 (78,8%)</b> | <b>0,007</b>            |
| AVC/AIT  | 17 (65,4%)        | 22 (84,6%)        | 0,199                   |
| Controles                                      | 10 (38,5%)        | 19 (73,1%)        | 0,025                   |
| Primeiras 24h                                  | 27 (51,9%)        | 26 (50%)          | 1,000                   |
| <b>Taquicardia ventricular</b>                 | <b>11 (21,2%)</b> | <b>14 (26,9%)</b> | <b>0,647</b>            |
| AVC/AIT  | 6 (23,1%)         | 7 (26,9%)         | 1,000                   |
| Controles                                      | 5 (19,2%)         | 7 (26,9%)         | 0,743                   |
| Primeiras 24h                                  | 11 (21,2%)        | 7 (13,5%)         | 0,438                   |
| <b>Extrassístoles ventriculares frequentes</b> | <b>13 (25%)</b>   | <b>15 (28,8%)</b> | <b>0,825</b>            |
| AVC/AIT  | 6 (23,1%)         | 8 (30,8%)         | 0,755                   |
| Controles                                      | 7 (26,9%)         | 7 (26,9%)         | 1,000                   |
| Primeiras 24h                                  | 13 (25%)          | 12 (23,1%)        | 1,000                   |

ESSV: extrassístoles supraventriculares; \*no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; <sup>F</sup>teste exato de Fisher.



**Figura 3 –** PoIP fornece estatísticas diárias de conexão (linha azul) e gravação (linha verde) do sinal transmitido no servidor. Observe que o percentual dos tempos de conexão e transmissão são bastante próximos (dia 3/6: 99% e 98%, dia 4/6: 92% e 90%, dia 5/6: ambos em 96%). Pequenas perdas ocorreram como no dia 6/6/2016 onde ocorre um curto período de transmissão sem a gravação no servidor (seta).

idade e CHADS<sub>2</sub> corrigido. Vale enfatizar que registramos alta prevalência dessas arritmias atriais nos 52 pacientes, sendo que 40 tiveram TA e 7 FA. No grupo AVC/AIT a proporção de FA diagnosticada nos pacientes monitorizados pelo PoIP de 23,1% e pelo Holter de 3,8% está em concordância com a literatura (tabelas 3, 4 e 5).<sup>20</sup> Alguns trabalhos sugerem que

cada período adicional de 24 horas de monitorização elevaria o percentual de novos diagnósticos de FA paroxísticas entre 2 e 4% nos pacientes com AVC.<sup>21,22</sup> Este achado confirma a efetividade da monitorização ECG ambulatorial prolongada em pacientes com risco de FA e pode gerar um rendimento diagnóstico clinicamente significativo.<sup>23</sup>



Tem sido dado destaque à associação de ESSV frequentes e TA a um maior risco de AVC.<sup>2,3,4,24-27</sup> Estudos com monitorização prolongada do ritmo em pacientes com histórico de AVC/AIT detectam FA paroxística em 5% a 20%.<sup>20,28,30-33</sup>

Em nosso estudo, todos os episódios de FA tiveram duração < 30 segundos. Embora seja preconizada uma duração  $\geq$  30 segundos para o diagnóstico de FA,<sup>7</sup> alguns autores sugerem que episódios de FA de curta duração teriam impacto no risco de AVC/AIT ou de tromboembolismo sistêmico.<sup>10,33</sup>

Uma observação importante foi não haver diferença na prevalência das arritmias atriais entre pacientes com e sem AVC e/ou AIT, e mesmo perfil de risco para essas condições. Esse achado sugere que as arritmias atriais observadas podem ser um epifenômeno. Kottkamp e outros autores<sup>15,34</sup> sugeriram a presença de uma cardiomiopatia atrial fibrosante trombogênica (CMAF), com risco de eventos embólicos semnexo causal com arritmias atriais, onde alterações contráteis seriam responsáveis por risco trombogênico aumentado durante ritmo sinusal, além de bloqueio interatrial e disfunção nodal. Até mesmo a eliminação da FA após ablação não seria capaz de interromper a evolução do processo fibrótico.<sup>34</sup> Fatores como diabetes, hipertensão, idade, dentre outros, estariam envolvidos no dano miocárdico atrial. Em nossa amostra, mais de 80% dos pacientes tinham hipertensão arterial e mais de 50% tinham diabetes. A detecção não invasiva de fibrose atrial está atualmente restrita a técnicas de RM ainda não disponíveis na clínica.<sup>34</sup> Nesse contexto, a FA seria mais uma manifestação de doença estrutural atrial, impactando mais ainda o risco de eventos embólicos.

Por definição, nenhum dos nossos pacientes com AVC/AIT apresentou FA antes ou durante o AVC. A detecção de FA pode ser conseguida numa fração desses casos, embora isso possa demorar meses, como foi demonstrado nos estudos TRENDS, ASSERT e IMPACT, que incluíram pacientes com dispositivos implantáveis com monitorização contínua.<sup>35-37</sup>

O paradigma utilizado pela maioria dos autores é que o registro da FA seria uma questão de tempo, mas mesmo em estudos com de observação de até um ano, menos da metade dos pacientes com AVC criptogênico tem FA detectada. Nosso estudo inova por monitorizar pacientes com mesmo perfil de risco para AVC e AIT, incluindo um grupo com AVC e outro controle sem AVC. A observação de que a incidência de arritmias atriais não diferiu entre os grupos, é consistente com a hipótese de que um fator além da presença de arritmia possa estar envolvido com o risco de AVC. Uma das possibilidades seria a miocardiopatia atrial fibrosante.

### Limitações do estudo

O tamanho da amostra foi insuficiente para uma avaliação de fatores de risco individuais. A diferenciação entre TA e FA de curta duração é por vezes difícil, mesmo para um eletrofisiologista experiente. O discernimento da onda P em monitorizações ambulatoriais não é tão evidente como a que

aparece no ECG convencional de 12 derivações. No entanto, as análises realizadas não diferiram, seja das arritmias isoladamente ou em conjunto, uma vez que todos os pacientes que tiveram episódios curtos de FA também apresentaram TA.

A telefonia celular atualmente existente em nosso meio ainda apresenta deficiências em cobertura, com ausência e oscilações de intensidade de sinal frequentes, além de flutuações na velocidade de transmissão o que prejudica a transmissão de dados coletados pelo PoIP. Problemas motivados por descargas elétricas nas torres de telefonia celular levam a reparos frequentes, onde por vezes a tecnologia GPRS não é mais reconhecida, impactando na efetiva recepção do sinal, o que deve ser solucionado com a adoção da tecnologia 4G.

### Conclusões

Holter e PoIP obtiveram resultados semelhantes nas primeiras 24 horas. O menor tempo de monitorização nos pacientes hospitalizados ocorreu por sinal de baixa intensidade. A perda de transmissão de dados ocorreu por uma discrepância entre o protocolo de recepção das torres de telefonia (3G) e o sinal transmitido (2,5G) que pode ser mitigada com adoção da tecnologia 4G. A incidência de arritmias não diferiu entre os grupos acidente vascular cerebral e controle.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sampaio RF, Gomes IC, Sternick EB; Análise e interpretação dos dados: Gomes IC; Redação do manuscrito: Sampaio RF, Sternick EB.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rogerio Ferreira Sampaio pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário São José/FELUMA sob o número de protocolo CAAE=35481114.0.0000.5134. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinkí de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-292.
2. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107(9):1614-9.
3. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41.
4. Kochhauser S, Dechering DG, Reinke F, Ramtin S, Frommeyer G, Eckardt L. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2014;45(3):884-6.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
6. Wohlfahrt J, Stahrenberg R, Weber-krüger M, Gröschel S, Wasser K, Edelmann F, et al. Clinical predictors to identify paroxysmal atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2014; 21(1):21-7.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28(22):2803-17.
8. Sposato LA, Cipriano LE, Riccio PM, Hachinski V, Saposnik G. Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2015; 10(6):801-7.
9. Akrawinthatwong K, Venkatesh PK, Mehdirad AA, Ferreira SW. Atrial fibrillation monitoring in cryptogenic stroke: the gaps between evidence and practice. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(12):1-7.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-38.
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
13. Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8(2):263-9.
14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke*. 1993; 24(1):35-41.
15. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2239-51.
16. Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke*. 2013;44(5):1449-52.
17. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1309-14.
18. Zhu W, Yuan P, Shen Y, Wan R, Hong K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *Inter J Cardiol*. 2016;218:259-66.
19. Kwon Y, Norby FL, Jensen PN, Agarwal SK, Soliman EZ, Lip GY et al. Association of Smoking, Alcohol, and Obesity with Cardiovascular Death and Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). *PLoS One*. 2016;11(1):1-13.
20. Bell C, Kapral M. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(1):25-31.
21. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(2):89-93.
22. Shafiqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J*. 2004;34(6):305-9.
23. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol*. 2015;38(5):285-92.
24. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201.
25. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19):2369-429.
26. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38(11):2935-40.
27. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015;46(4):936-41.
28. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383-6.
29. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38(11):2935-40.
30. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornyc A, Crozier S, Leger A, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology*. 2010;74(21):1666-70.
31. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2004;35(7):1647-51.
32. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DJ, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71(21):1696-701.
33. Higgins P, Dawson J, MacFarlane PW, McArthur K, Langhorne P, Lees KR. Predictive value of newly detected atrial fibrillation paroxysms in patients with acute ischemic stroke, for atrial fibrillation after 90 days. *Stroke*. 2014;45(7):2134-6.
34. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7):797-9.
35. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(5):474-80.
36. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.
37. Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM, et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am Heart J*. 2009;158(3):364-70.e1.

